



Université de Lausanne

Faculté de biologie et médecine

Mémoire de maîtrise universitaire en médecine
(Psychiatrie)

Décembre 2018

Impact de l'âge de début de la maladie sur la présentation et l'évolution des troubles psychotiques

Par Aurore Dobjanschi

Sous la direction du Professeur Philippe Conus

ainsi que du co-tuteur Docteur Philippe Golay

RESUME

Titre de l'étude : Impact de l'âge de début de la maladie sur la présentation et l'évolution des troubles psychotiques

Perspectives de l'étude

CONTEXTE : L'âge au moment du premier épisode de psychose est un élément qui nous permet d'établir des profils de patients différents. En effet, nous savons que les patients développant une psychose très précocement (avant l'âge de 18 ans) ont une évolution moins favorable que si le trouble se déclare plus tard. Hors, il y a un manque dans la littérature concernant l'évolution des patients chez qui le trouble se déclare en dehors de la phase habituelle, c'est à dire après 25 ans (*age of onset* tardif).

OBJECTIFS : Il est important de pouvoir étudier et comparer les populations développant une psychose précoce avec celles développant une psychose plus tardive. L'objectif de ce travail est d'explorer les caractéristiques cliniques et d'évolution de 3 sous-groupes de patients définis par l'âge de début de la maladie (<18 ; 18-25 ; >25). Ceci dans le but d'identifier des éventuels besoins spécifiques et d'améliorer la prise en charge de ces différentes populations de patients.

METHODE : Nous allons utiliser la base de données du programme TIPP (Traitement et Intervention Précoce dans les troubles Psychotiques). Ce programme a pour but de suivre des jeunes faisant face à leur premier épisode psychotique et n'ayant pas encore reçu de traitement adéquat jusqu'alors. Il vise à proposer des soins spécialisés aux patients ayant vécu un premier épisode psychotique. 256 patients suivis sur 3 ans ont réalisé de façon régulière des évaluations avec leur case manager et une psychologue. Ceci a permis de récolter les informations suivantes : histoire médicale et familiale, caractéristiques sociodémographiques, caractéristiques cliniques etc.

Les patients intégrés dans le programme sont évalués prospectivement, chaque 6 mois. Parmi toutes les informations récoltées lors de ces divers suivis, nous allons analyser les caractéristiques d'évolution de la maladie ainsi que l'outcome de nos 3 différents sous-groupes définis par l'âge de début de la maladie.

RESULTATS : Les 3 groupes de patients démontrent des caractéristiques distinctes. Nous avons ainsi pu identifier des besoins spécifiques à chacun de ces groupes et ceci dans le but de nous aider à améliorer l'adaptation de la prise en charge des patients. Parmi nos résultats nous pouvons par exemple citer pour les patients à onset tardif les difficultés qu'ils présentent à retrouver leur niveau de vie pré-morbide. Concernant les patients à onset précoce, nous relevons, entre autres, une durée de psychose non traitée plus longue.

CONCLUSION : Ce travail a atteint son but qui consistait en la mise en évidence des spécificités propres aux différents groupes de patients afin d'améliorer la connaissance des patients et des soins qui leur sont proposés.

Table des matières

Remerciements :	3
Introduction	4
Méthodologie	7
Participants :	7
Mesures :	8
Analyses statistiques :	9
Résultats :	10
Onset précoce :	10
Onset tardif :	10
Discussion :	16
Conclusion :	23
Références	24

Remerciements :

Je souhaite remercier mes tuteurs et co-tuteurs respectivement le Professeur Philippe Conus et le Docteur Philippe Golay pour leur investissement, leur aide, leur patience et leur pédagogie tout au long de ce travail. Cela m'a permis de réaliser ce travail dans de très bonnes conditions en apprenant tout en ayant du plaisir.

Je remercie également l'expert, le Professeur Martin Preisig qui accorde de son temps pour prendre part à l'évaluation de ce mémoire.

Pour finir, je tiens également à remercier mes proches qui m'ont supporté et conseillé au fil des diverses étapes, notamment durant les relectures de mon travail.

Introduction

L'âge au moment du premier épisode de psychose est un élément qui, selon notre hypothèse, permet d'établir des profils de patients différents. L'incidence des troubles psychotiques est généralement très importante chez les jeunes adultes à la fin de l'adolescence, elle augmente de manière importante entre 15 et 17 ans avec une majorité des psychoses qui surviennent vers 22-23 ans (1)(2).

Cependant, une partie des patients développent des troubles psychotiques de manière très précoce (appelé « onset précoce »), alors que chez d'autres, la maladie arrive à un stade plus avancé de leur vie : on appelle cela une psychose à « onset tardif ».

La littérature documente déjà très bien une évolution peu favorable pour les patients développant une psychose de manière très précoce. Les facteurs prédictifs d'une mauvaise évolution clinique, fonctionnelle et cognitive sont: des difficultés d'ajustement pré-morbide, une plus grande sévérité des symptômes en particuliers des symptômes négatifs et une longue durée de psychose non traitée (DUP) (3). En effet, les patients développant leur premier épisode de psychose à un jeune âge ont souvent une longue DUP. Cette dernière est associée à un moins bon taux de rémission des symptômes positifs, une plus grande persistance de la consommation de substance et à une plus grande sévérité de la maladie de manière générale (4) (5) .

Depuis maintenant plusieurs années on peut trouver une grande quantité d'études qui s'intéressent à la présentation ainsi qu'à l'évolution de la psychose présentée précocement. Plusieurs d'entre elles rapportent que les jeunes patients (15-19ans) ont une consommation de substances plus importante et qu'ils présentent une plus grande quantité de symptômes négatifs (principalement un effacement des affects) que les patients développant une psychose à l'âge adulte (26-50ans) (6)(7). Ces études relèvent également une plus longue durée de psychose non traitée (DUP) ainsi qu'un moins bon niveau de fonctionnement pré-morbide chez ces patients avec un onset précoce. Dans une étude réalisée en 2007 qui analyse les données de 636 patients faisant partie du programme « Early Psychosis Prevention and Intervention Center (EPPIC) » à Melbourne, entre 1998-2000 Schimmelmann et collaborateurs. (8) retrouve non seulement les points mis en avant par les études

précédemment citées mais en plus soulignent deux autres éléments intéressants pour la prise en charge ; premièrement le fait que les patients de ce groupe ont commis un plus grand nombre de tentatives de suicides dans le passé et deuxièmement une présence plus importante de problèmes psychiatriques dans les familles des jeunes patients.

Tout ceci montre que nous avons des connaissances assez claires sur la présentation et l'outcome de la psychose chez des patients avec un onset précoce.

En revanche lorsque l'on s'intéresse aux patients chez qui le trouble se déclare en dehors de la phase habituelle (>26ans) que l'on appelle les onset tardifs, il y a nettement moins de données dans la littérature.

Concernant le groupe des onset tardifs, les études montrent une plus grande proportion de femmes, un taux important de traumatismes et une plus grande proportion de symptômes de type dépressifs. Ils s'accordent aussi à noter une plus grande proportion de comorbidités physiques, de patients ayant un statut d'employé, de patients ayant des enfants à charge et de personnes en ménages indépendants. (9) (10) (11) (12) (13)

Greenfield et collaborateurs (12) rapportent que souvent les patients plus âgés consultent lorsque les symptômes sont encore assez récents, il n'existe pas de très long délai entre le début des symptômes psychotiques et la prise en charge et donc pas de preuve de l'efficacité d'une intervention précoce chez eux.

Cette étude met par contre en évidence une notion nouvelle et peu documentée jusque-là : l'importance de prendre en compte de manière précoce dans la prise en charge le souhait des patients de retrouver leur niveau de vie pré morbide ceci tant d'un point de vue social (retrouver son lieu de vie, ses amis, ses hobbies etc.) que carriériste ou familial. En effet les personnes victimes de l'apparition d'une psychose tardivement ont souvent déjà un projet de vie bien entamé à ce moment-là. Il est donc normal que ces patients aient le souhait de pouvoir reprendre leur vie là où ils l'ont laissée lors de l'apparition de la maladie. Dans cette étude de Greenfield et collaborateurs, peu de patients travaillaient encore au moment de leur admission dans les soins, la plupart avaient déjà dû suspendre leur carrière. Malheureusement, après une année de suivi, la proportion de personnes ayant une activité professionnelle n'avait pas augmenté.

Cette notion importante de retour à la vie sociale et professionnelle est une notion que nous n'avons que très peu retrouvée dans la littérature. Un gros manque semble être présent sur ce point-là qui semble pourtant être essentiel pour les patients avec un onset plus tardif. Ce point particulier sera donc abordé dans ce travail.

Pour résumer, ces diverses études illustrent le fait que selon l'âge de survenue de la maladie nous avons des profils de patients qui semblent être différents, ce qui rejoint les données de littérature déjà connues. Compte tenu du peu d'études focalisées sur une population avec une survenue tardive de la maladie, nous pensons donc qu'il est important de pouvoir étudier et comparer les populations développant une psychose précoce à celles qui en développe une de manière plus tardive en utilisant les données du programme de traitement et d'intervention précoce des troubles psychotiques mis en place à Lausanne.

Notre hypothèse de départ est que ces patients n'aient pas les mêmes caractéristiques au moment de la première prise en charge, pas la même présentation de la maladie et donc pas la même évolution. Nous avons décidé d'étudier plusieurs caractéristiques cliniques et sociodémographiques chez ces différents patients, ceci afin d'identifier des pistes d'adaptation spécifique de la prise en charge et du traitement pour chacune des tranches d'âges dans le but de développer des outils permettant de répondre de la manière la plus personnelle et adaptée qu'il soit aux besoins de chaque patient. Ceci nous permettrait d'améliorer la prise en charge des patients à « onset précoce » et à « onset tardif » en la rendant plus individualisée.

Méthodologie

Participants : Nous avons choisi d'explorer les caractéristiques cliniques et d'évolution de 3 sous-groupes de patients définis par l'âge de début de la maladie.

Pour ce faire nous avons utilisé les données d'une cohorte de 256 patients traversant la phase initiale d'un trouble psychotique et suivis prospectivement dans un programme spécialisé sur une durée de 3 ans.

Le programme en question est le programme TIPP (programme traitement et intervention dans la phase précoce des troubles psychotiques) : lancé en 2004 à Lausanne après qu'une étude menée à Lausanne (14) ait révélé la nécessité d'améliorer l'accès aux soins souvent trop tardif ce qui impliquait des durées de psychoses non traitées élevées avec un pronostic de rétablissement péjoré et de façon plus générale des situations médicales déjà avancées et donc un premier contact avec la psychiatrie plutôt traumatisant. Une grande proportion de patients consommait des substances de manière chronique, il existait des dysfonctionnements socio-économiques importants, de nombreuses familles se trouvaient désemparées et la prise en charge se terminait par une perte de suivi thérapeutique post-hospitalisation dans 50% des cas.

Ce programme TIPP est spécialisé dans la psychose précoce. Il a pour but de suivre de manière prospective des patients traversant leur premier épisode psychotique, d'améliorer la continuité des soins lors d'un passage hospitalier à ambulatoire, de développer des équipes de soignants spécialisés dans la psychose précoce, de réduire la durée de psychose non traitée (DUP) et donc de fournir un accès aux soins dans un meilleur délai lors de l'apparition des symptômes, de soutenir les familles et leurs donner des outils pour gérer au mieux cette situation, et finalement d'implanter un monitoring clinique prospectif qui permettra de développer des programmes de recherche (15).

Les critères d'inclusions dans le programme sont les suivants (15) : avoir entre 18-35ans, ne pas avoir reçu de traitement antipsychotique pour une durée de plus de six mois au total et présenter un premier épisode psychotique selon les critères définis par la sous-échelle «seuil de psychose» de l'échelle de l'Évaluation complète des états mentaux à risque (CAARMS). La CAARMS (Comprehensive assessment of at risk mental state) est un outil qui permet le

repérage et l'évaluation des symptômes psychotiques prodromiques et qui définit des critères pour déterminer si une personne est à risque de développer un épisode psychotique(16).

Ce programme comprend plusieurs « sections » ; un pôle hospitalier pour les patients nécessitant une hospitalisation avec une équipe médicale spécialisée ayant reçu une formation précise au sujet des enjeux d'une prise en charge précoce ainsi que des directives de traitement précises. Il y a également un pôle ambulatoire qui a pour but de garder un suivi avec les patients hors de l'hôpital et de les accompagner en proposant même des soins dans leurs milieux de vie. Chaque case-manager peut avoir jusqu'à deux contacts par semaine avec ses patients. Pour finir il y a aussi une collaboration avec l'unité de soins intensifs dans le milieu (SIM). Celle-ci est utile pour les patients très demandeurs de soins qui n'arrivent pas à suivre une prise en charge « traditionnelle ». L'unité SIM peut faire des consultations à domicile jusqu'à deux fois par jour puis aide petit à petit à mettre en place une structure ambulatoire une fois la psychose stabilisée. Dans tous les cas, les patients sont suivis de manière rapprochée par leur case manager qui est soit un assistant social soit un infirmier en psychiatrie et qui va s'occuper de suivre les patients en collaboration avec le médecin psychiatre pendant les 36 mois de traitement (15).

Mesures : pendant les 36 mois de suivi dans le programme TIPP, des questionnaires ont été complétés par les « case manager » qui ont une très grande proximité avec les patients. Ces différents questionnaires contiennent des données sociodémographiques, les antécédents médicaux, les éventuels événements traumatisants, les informations cliniques à l'entrée ainsi que le niveau de fonctionnement pré-morbide. Ils sont complétés grâce aux informations fournies par le patient et ses proches au début du suivi et sont ajustés si nécessaire à n'importe quel moment de la prise en charge. A l'entrée ainsi qu'après 2, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois des « évaluations continues » focalisées sur l'évolution des symptômes, le traitement et les comorbidités ainsi que le fonctionnement du patient sont également réalisées. Voici les échelles sur lesquelles nous sommes basées lors de ces évaluations initiales et continues : l'échelle d'ajustement prémorbide (PAS) qui évalue le degré d'atteinte des objectifs de développement durant l'enfance, l'adolescence et éventuellement l'âge adulte (17). Un score élevé à la PAS reflète un fonctionnement pré morbide faible ou problématique. Il y a également l'échelle

d'évaluation globale du fonctionnement (EGF) ainsi que l'échelle « Social and Occupational Functioning Assessment » (SOFAS) avec un score de 1 à 100 évaluant le fonctionnement (SOFAS) ou le fonctionnement et la symptomatologie (EGF).

En se basant sur l'âge de survenue de la maladie nous avons formé 3 sous- groupes de patients (apparition avant 18ans, N=50 / apparition entre 18 et 25ans, N=125 / apparition à 26ans ou plus tard, N = 81). Nous avons toujours comparé les deux groupes des extrémités (≤ 18 ans ainsi que ≥ 26 ans) au groupe du milieu que nous avons considéré comme étant un groupe de référence (18-25ans). La première comparaison était donc le groupe ≤ 18 ans comparé au groupe de référence. La deuxième comparaison était le groupe ≥ 26 ans comparé au groupe de référence. Les différents groupes ont été comparés sur les variables socio-démographiques, pré-morbides et cliniques au début et au fil du suivi (Table 1).

Analyses statistiques : toutes les comparaisons ont été réalisées dans la même métrique via une série de régressions logistiques. L'appartenance au groupe « jeune » ou « âgé » était la variable dépendante et les différents outcomes étaient les variables indépendantes alors que les patients dont le début de la maladie était survenu entre 18 et 25 ans constituait le groupe contrôle. Cette approche nous permet de calculer des Odds Ratio et de contrôler pour le genre et la durée de psychose non traitée (DUP) puisque des différences entre groupes ont été observées pour ces variables.

Résultats :

Onset précoce :

La durée de psychose non traitée est beaucoup plus longue dans le groupe « onset précoce » comparé au groupe de référence. (OR : 2.813, $p < .001$; Table 1).

On constate que l'on a moins de personnes en ménage indépendant dans ce groupe-là : 4% comparé à 19% dans le groupe de référence. La majorité des patients du groupe onset précoce vivent en famille (72% contre 46% dans le groupe de référence). Une petite proportion des patients vit de manière instable (12%) ou avec des amis (10%).

Globalement, lorsque nous comparons avec le groupe de référence, nous constatons un moins bon ajustement pré-morbide chez les patients développant la psychose de manière précoce. (PAS-total OR : 42.744, p -valeur .004). Si l'on regarde plus en détail les composantes de l'ajustement pré-morbide, nous constatons une grande différence pour le facteur « PAS-adolescence » (OR : 21.796, $p = .009$) ce qui suggère un mauvais ajustement pré-morbide à cette période de la vie.

En revanche, contrairement à nos attentes au sujet des consommations, nous n'avons pas constaté de différences pour les variables « abus de substances » ou « addictions ».

Onset tardif :

En comparaison avec le groupe de référence, la psychose se déclenche plus tard chez la femme puisqu'il y a une plus grande proportion de femmes dans le groupe « onset tardif » (50.6% d'homme dans le groupe tardif alors qu'il y a 71.2% d'hommes dans le groupe de référence, $p = .003$). On trouve également davantage de patients mariés dans ce groupe (OR 7.025, $p = .001$).

Le fait d'être étudiant ou stagiaire diminue la probabilité de faire partie de ce groupe (OR : 0.174). Ceci s'illustre par un pourcentage d'étudiant/stagiaire de 5.1% dans ce groupe (contre 22.1% dans le groupe de référence).

Concernant le mode de vie, nous trouvons un Odds Ratio de 11.29 ($p < .001$) pour le ménage indépendant. Cela signifie que les patients vivants de manière indépendante ont une plus grande probabilité d'appartenir au groupe d'onset tardif.

Le mode de vie « avec des amis » est également très présent dans ce groupe de patient (OR : 5.353 et $p < .001$).

On relève également une prévalence significativement plus élevée de patients ayant un passé forensique dans le groupe à début tardif que dans le groupe contrôle.

Chez les patients de ce groupe tardif on retrouve également plus d'histoire de traumatisme (OR : 1.912, $p = .049$) et plus de migration dans l'adversité (OR : 2.394, $p = .008$).

Les personnes développant une psychose de manière tardive ont une consommation d'alcool moins élevée que le groupe de référence ($p = .001$).

Le dernier point relevant est que l'on constate une moins bonne rémission fonctionnelle définie par un retour au niveau de fonctionnement pré-morbide (PAS) chez les patients ayant un événement de psychose tardivement. (OR = 0.302, $p = .005$)

Table 1. Données sociodémographiques et cliniques selon l'âge de début de la maladie :

	≤ 18 N=50	Groupe de référence (19 – 25) N=125)	≥ 26 N=81	comparaison « tôt » vs référence		comparaison « tardif » vs référence »	
				odd ratio	p-valeur	odd ratio	p-valeur
Age d'apparition de la maladie, M (ET)	16.44 (2.51)	21.81 (2.11)	29.35 (2.40)	-	-	-	-
Age en année, M (ET)	19.80 (2,51)	22.84 (2,79)	30.16 (2,81)	0.449	<.001	3.840	<.001
Durée de psychose non traitée, Mdn (EI)	558.00 (1333)	82.00 (333)	55.00 (141)	2.813	<.001	0.786	.186
Sexe : % d'hommes	70.0%	71.2%	50.6%	0.944	.875	0.415	.003
Niveau Socio-éco, % (N)							
bas (Ref)	22.0%(11)	16.0%(20)	17.3%(14)	-	-	-	-
intermédiaire	42.0%(21)	44.8%(56)	46.9%(38)	0.614	.328	1.055	.898
élevé	36.0%(18)	39.2%(49)	35.8%(29)	0.695	.471	0.932	.871
Scolarité (années), M (ET)	9.16(2.663)	9.66(2.481)	10.48(3.999)	0.960	.562	1.114	.063
Etat Civil : % (N)							
Célibataire (Ref)	95.9%(47)	89.2%(107)	65.4%(53)	-	-	-	-
Marié	2.0%(1)	4.2%(5)	21.0%(17)	0.156	.109	7.025	.001
Divorcé	0.0%(0)	2.5%(3)	6.2%(5)	0.000	.999	3.035	.156
Collocation	2.0%(1)	4.2%(5)	7.4%(6)	0.413	.469	2.227	.216
Activité professionnelle, % (N)							
Travail plein temps (Ref)	8.0%(4)	13.1%(16)	16.7%(13)	-	-	-	-
Etudiant/Stagiaire	24.0%(12)	22.1%(27)	5.1%(4)	3.124	.127	0.174	.009
Travail à temps partiel	0.0%(0)	3.3%(4)	2.6%(2)	0.000	.999	0.573	.570
Rente d'invalidité	2.0%(1)	2.5%(3)	6.4%(5)	0.573	.673	2.300	.348
En congé maladie	24%(12)	14.8%(18)	19.2%(15)	3.341	.110	1.312	.613
Sans emploi	42%(21)	44.3%(54)	50.0%(39)	1.716	.431	1.079	.866

Mode de vie, % (N)

En famille (Ref)	72.0%(36)	46.6%(55)	12.8%(10)	-	-	-	-
Ménage indépendant	4.0%(2)	19.5%(23)	53.8%(42)	0.088	.003	11.299	<.001
Avec des amis	10.0%(5)	22.0%(26)	29.5%(23)	0.173	.003	5.353	<.001
Pension / Maison de soins	2.0%(1)	5.9%(7)	2.6%(2)	0.190	.144	2.430	.322
Instable (hôtel, foyer, sans abris)	12.0%(6)	5.9%(7)	1.3%(1)	0.947	.935	1.162	.896

Ajustement prémorbide**(PAS), M, (ET)**

Enfance	0.40 (0.22)	0.29 (0.17)	0.25 (0.16)	8.357	.040	0.221	.135
Adolescence	0.43 (.020)	0.31 (0.16)	0.26 (0.13)	21.796	.009	0.135	.076
Social	0.41 (0.24)	0.27 (0.19)	0.22 (0.17)	10.211	.019	0.164	.054
Academique	0.44 (0.19)	0.34 (0.20)	0.30 (0.18)	11.058	.020	0.550	.493
Total	0.42 (0.19)	0.29 (0.15)	0.26 (0.13)	42.744	.004	0.214	.198
Tentative de suicide, %(N)	26.7% (12)	12.6% (15)	10.3% (8)	2.040	.137	0.658	.386
Histoire de trauma, %(N)	28% (14)	22.4% (28)	36.3% (29)	1.022	.958	1.912	.049
Migration dans l'adversité, % (N)	24.0% (12)	22.4% (28)	40.0% (32)	0.959	.920	2.394	.008
Passé forensique, % (N)	15.9% (7)	9.7% (11)	17.2% (11)	2.441	.130	2.697	.041
Infractions durant le programme, % (N)	19.0% (4)	14.0% (7)	5.4% (2)	1.277	.749	0.426	.325
Antécédents psychiatriques, % (N)	67.3% (33)	65.3% (81)	54.4% (43)	0.589	.207	0.574	.075
Antécédents familiaux psychiatriques, % (N)	70.2% (33)	60.2% (71)	62.3% (43)	1.258	.559	1.126	.710
Antécédents familiaux de schizophrénie, % (N)	18.4% (7)	30.9% (29)	17.5% (11)	0.365	.058	0.550	.146
Abus de substance, % (N)							
Alcool	29.8% (14)	35.0% (42)	9.3% (7)	0.677	.340	0.228	.001
Cannabis	50.0% (24)	43.0% (52)	27.4% (20)	1.613	.227	0.613	.147
Autres	16.3% (8)	14.8% (18)	12.7% (10)	0.842	.730	0.914	.837

Addiction, % (N)							
Alcool	10.4% (5)	11.7% (14)	6.7% (5)	0.605	.391	0.688	.507
Cannabis	36.7% (18)	36.7% (44)	20.5% (15)	1.099	.811	0.553	.102
Autres	8.2% (4)	8.2% (10)	5.1% (4)	0.925	.907	0.601	.416
Insight à l'entrée, % (N)							
Absent	42.2% (19)	36.9% (45)	33.3% (26)	-	-	-	-
Partiel	48.9% (22)	47.5% (58)	41.0% (32)	0.664	.317	0.988	.971
Complet	8.9% (4)	15.6% (19)	25.6% (20)	0.421	.195	1.908	.119
GAF, M (ET)							
Donnée de base	34.40(16.217)	37.23(15.946)	38.05(16.906)	0.996	.742	1.004	.672
Pire pendant la psychose	23.78(11.053)	26.07(10.584)	25.41(11.472)	0.979	.239	0.994	.671
SOFA, M (ET)							
Donnée de base	38.06(15.307)	39.27(15.093)	39.25(16.685)	0.999	.933	1.002	.858
Pire pendant la psychose	26.22(11.903)	29.71(11.627)	27.92(12.404)	0.970	.067	0.990	.418
CGI, M (ET)							
Donnée de base	4.84(1.328)	5.04(1.297)	4.77(1.456)	0.854	.283	0.826	.110
Pire pendant la psychose	5.86(0.861)	5.91(0.737)	5.83(0.742)	0.922	.745	0.781	.262
Diagnostic, % (N)							
Schizophrénie	66% (33)	62.4% (78)	50.6% (41)	-	-	-	-
Schizophréniforme	6.0% (3)	11.2% (14)	11.1% (9)	1.275	.744	0.995	.991
Schizo-affectif	10.0% (5)	6.4% (8)	14.8% (12)	4.082	.059	2.287	.106
Dépressif majeur	2.0% (1)	1.6% (2)	3.7% (3)	1.487	.756	2.322	.378
Troubles bipolaires	6.0% (3)	8.0% (10)	9.9% (8)	1.489	.599	1.313	.606
Autres	10.0% (5)	10.4% (13)	9.9% (8)	1.546	.481	1.092	.862

Table 2. Outcomes en fonction de l'âge de survenue de la maladie :

	≤ 18 N=50	Groupe de référence (19 – 25) N=125)	≥ 26 N=81	comparaison « tôt » vs référence		comparaison « tardif » vs référence »	
				odd ratio	p-valeur	odd ratio	p-valeur
Engagement dans le programme, % (N)							
Vu au moins une fois							
Interruption > 2 mois	21.6% (8)	24.2% (22)	23.5% (12)	1.118	0.825	1.058	0.894
Perdu de vue	5.4% (2)	15,6% (14)	13,7% (7)	0.281	0.112	0.889	0.818
Suivi après le programme, % (N)							
Ambulatoire spécialisé	64.7%(22)	50.0%(46)	44.0%(22)	Ref.	Ref	Ref	Ref
Ambulatoire	5.9%(2)	14.1%(13)	14.0%(7)	0.426	.314	1.204	.734
Psychiatre/psychologue privé	20.6%(7)	19.6%(18)	26.0%(13)	0.836	.755	1.187	.715
Praticien général	5.9%(2)	7.6%(7)	2.0%(1)	1.165	.868	0.234	.193
Pas besoin de suivi	0.0%(0)	3.3%(3)	6.0%(3)	0.000	.999	1.803	.507
Autre	2.9%(1)	5.4%(5)	8.0%(4)	0.938	.957	1.834	.409
Réponse symptomatique lors de la dernière évaluation de la dernière année du programme (Andreassen), % (N)							
	34.6%(9)	51.3%(40)	59.1%(26)	0.966	.950	1.283	.560
Rémission fonctionnelle (PAS) à la dernière évaluation de la dernière année du programme,% (N)							
	50.0%(18)	52.6%(41)	28.6%(14)	1.245	.631	0.302	.005
Rémission fonctionnelle à la fin du programme (EGF ≥ 60)	24.3% (9)	32.2 (29)	28.3% (15)	0.789	.628	0.789	.546
Récupération fonctionnelle - travail indépendant,% (N)							
	12.8%(5)	26.5%(26)	28.1%(16)	0.480	.203	0.964	.924
Récupération fonctionnelle - vie autonome,% (N)							
	41.0%(16)	57.1%(56)	66.7%(38)	0.732	.457	1.387	.356

Récupération

fonctionnelle combinée

(travail & vie),% (N)	10.3%(4)	22.4%(22)	24.6%(14)	0.505	.277	0.295	.054
-----------------------	----------	-----------	-----------	-------	------	-------	------

Discussion :

Le but de ce travail était de comparer différentes variables chez les patients avec un onset précoce comparé à une référence ainsi que les patients avec un onset tardif comparé au même groupe de référence. Les variables explorées concernaient l'état pré-morbide, la baseline et les outcomes des différents groupes. Notre objectif était de voir si l'on pouvait mettre en évidence des caractéristiques spécifiques afin d'adapter la prise en charge des patients et d'améliorer la notion « d'individualisation du traitement » a été atteint. En effet plusieurs variables importantes qui caractérisent chacun des sous-groupes ont pu être identifiées.

Concernant le groupe à onset précoce nous avons une confirmation de ce qui ressort clairement dans la littérature : les plus jeunes patients sont ceux qui ont la plus longue DUP. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer ce long délai de mise en place d'un traitement : chez les jeunes les premiers symptômes psychotiques semblent être plus insidieux et donc plus difficiles à détecter. Plusieurs études ont montré que les patients à onset précoce semblent avoir un taux plus élevé de déficit neuro développementaux et cognitifs déjà dans l'enfance (déficiences pré-morbides au niveau social, difficultés dans la lecture, le langage, perturbation générale du fonctionnement cérébral...) (18)(19)(20). Une plus grande quantité de symptômes négatifs et moins de symptômes positifs sont également des éléments qui peuvent possiblement participer au délai de détection des troubles psychotiques chez les jeunes patients. Une autre explication possible est que les premiers symptômes sont peut-être confondus avec la puberté et mis sur le compte de la fameuse « crise d'ado ». Les jeunes patients peuvent être dans une période conflictuelle avec leurs proches durant cette période délicate qu'est l'adolescence et donc se sentir isolé/seul et ne pas réussir à parler de leurs problèmes. Nous pensons qu'il est aussi possible que les jeunes soient plus réticents à aller voir un psychiatre dû à une grande stigmatisation de la psychiatrie dans la société. Finalement, il est aussi probable que lorsqu'un jeune présente une clinique anormale ou

étrange il soit plutôt adressé à son pédiatre ou à l'infirmière scolaire par exemple. Ces corps de métiers ne sont pas spécialisés dans la psychiatrie et donc pas forcément au courant des prodromes/signes avant-coureurs qui pourraient être alarmants et parler en faveur d'une psychose débutante.

Ces hypothèses ne peuvent pas être confirmées avec les données actuelles de notre étude. Pour pouvoir les affirmer il faudrait faire un travail plus approfondi sur les causes de la durée de la DUP chez les jeunes patients. Dans la littérature, plusieurs études ont également formulé des hypothèses à ce sujet mais, à notre connaissance, aucune étude n'a encore fait un travail de ce genre.

Quoiqu'il en soit, ceci démontre l'importance d'être attentif aux signes ou symptômes, si insignifiants qu'ils puissent paraître, qui pourraient orienter vers un diagnostic de psychose émergente.

Nous retrouvons une différence significative du mode de vie du groupe « précoce » comparé à celui de référence. Certains vivent avec des amis ou de manière instable mais on constate surtout qu'une très grande majorité vivent en famille. Ces résultats sont en phase avec la trajectoire développementale classique dans nos sociétés. Cela semble normal d'habiter avec ses parents lorsqu'on a une vingtaine d'années (âge moyen des patients de notre groupe précoce = 19.8 ans). Ce ne sont donc pas forcément des caractéristiques liées à la maladie !

Pour ceux qui vivent entre amis il y a certes des éléments démographiques logiques : lorsqu'on est jeune et pas encore actif dans la vie professionnelle, nous n'avons pas les moyens de vivre en ménage indépendant, on préfère donc une collocation entre amis par exemple. Mais on peut aussi supposer que ceux qui vivent entre amis ont peut-être été marginalisé ou ont pu épuiser leur famille avec leur maladie et qu'ils se sont donc retrouvés livré à eux-mêmes.

Le contexte de vie est très important dans la prise en charge des patients. Cela signifie que l'impact de la survenue de la maladie sera, pour une majorité de nos patients, répercuté sur la famille qui aura donc besoin de soutien. Un des buts du programme TIPP était de développer cet aspect-là en fournissant des séances d'informations, des groupes de soutien aux familles etc. Au vu de nos résultats nous pouvons confirmer la nécessité de cette prise en charge en intégrant les proches.

Lorsque l'on se concentre sur l'ajustement pré-morbide nous relevons de manière significative un moins bon ajustement chez les patients du groupe « précoce » comparé au groupe de référence. Une grande partie de ces patients ont un mauvais score d'adaptation pré-morbide tant durant l'enfance que l'adolescence et tant au niveau social qu'académique. Comme mentionné ci-dessus, la littérature (21) (22) retrouve des difficultés neuro-développementales et un moins bon développement cognitif et psycho-social précoce ce qui suggère une pathologie sous-jacente présente lors des stades pré-morbides. Ainsi si l'on se base sur le modèle « two-hit hypothesis » on voit que les patients de ce groupe semblent être très vulnérables depuis l'enfance. Bien qu'aucun gène spécifique n'ait été découvert jusqu'à maintenant, la littérature stipule que la schizophrénie serait une maladie avec une composante poly génétique ou associée à une accumulation de mutations différentes dans un même individu qui augmenteraient la susceptibilité d'un individu à développer la maladie en menant à des déficits neuro-développementaux mais qui ne suffiraient pas à développer une psychose (first hit). Des facteurs environnementaux comme des infections virales, des complications à la naissance ou des éléments de stress sociaux sont également nécessaires pour favoriser la survenue de la maladie (second hit). Chez les patients avec un onset précoce la part de génétique serait plus importante, ce qui confère au patient une plus grande vulnérabilité à la base (23). Ainsi si on réfléchit selon le modèle « stress-vulnérabilité » (24), on comprend qu'il suffit d'un stress réduit chez quelqu'un de très vulnérable pour déclencher la survenue d'un épisode psychotique.

Le moment de l'adolescence semble, selon nos chiffres, prendre une grande importance dans l'ajustement pré-morbide. En effet, une mauvaise adaptation au moment de l'adolescence augmente de manière fortement significative les risques de déclencher une psychose précocement. Ceci souligne le fait que l'adolescence est un moment clé dans la vie de ces patients. Il faut absolument y penser dans la prise en charge. Il faudrait également tenir compte de cet élément lorsque l'on fait de la prévention en rendant attentif les pédiatres, maîtres d'écoles, parents etc. à l'existence de la psychose précoce et aux éléments « stressants » qui peuvent participer à un mauvais ajustement pré-morbide que ce soit au niveau social, scolaire, relationnel, sexuel etc. et qui pourraient précipiter le développement d'une psychose chez un jeune vulnérable.

Il est vrai que le lien entre schizophrénie et cannabis est aujourd'hui clairement établi. Le cannabis fait partie des facteurs de stress pouvant précipiter l'apparition d'une psychose même lorsqu'il n'y a pas de risque héréditaire(25)(26). Nous nous attendions donc à trouver des valeurs significatives pour l'abus de substance ou les addictions dans le groupe à onset précoce qui comporte une population jeune et donc très exposée aux consommations en tout genre. Ce n'est pas le cas, peut-être est-ce dû au fait que notre groupe de patients à onset précoce comportait un « trop petit » effectif et ainsi la puissance statistique est abaissée.

Onset tardif : Comme déjà mis en évidence dans la littérature (13) (21) (27) nous avons la confirmation que ce groupe réunit une plus grande quantité de femmes que dans les autres sous-groupes. Cette observation renforce donc l'hypothèse que la psychose se développe plus tard chez la femme.

Concernant l'état civil nous constatons qu'il y a beaucoup de personnes mariées dans ce groupe. Là aussi ce résultat est en phase avec les développements classiques car le mariage intervient relativement tardivement dans nos sociétés. Par contre cette information est non négligeable au niveau de la prise en charge ; comme pour le mode de vie, le contexte relationnel est très important pour la prise en charge : en effet un patient marié partage son quotidien avec son époux (se) et ceci implique que l'épisode psychotique aura un impact sur un patient mais aussi sur un couple et éventuellement même une famille. Il paraît donc essentiel de fournir des outils aux proches qui risquent de se retrouver ébranlés par la survenue de la maladie.

On constate que l'on trouve moins de patients qui sont stagiaires/étudiants dans le groupe à onset tardif. Ceci s'explique aussi par un parcours de vie classique ; les personnes de ce groupe ont un âge moyen d'apparition de la maladie de 29 ans et ont donc eu le temps de terminer leurs études et de trouver un travail avant l'apparition de la psychose.

Les patients de ce groupe ont une très forte tendance à vivre en ménage indépendant, on explique cela par des éléments démographiques logiques : à un âge plus avancé les gens ont généralement un travail, un salaire et donc la possibilité de vivre de manière indépendante.

Cet élément est d'une grande importance dans la prise en charge car lors de l'apparition d'une crise psychotique c'est tout une dynamique de vie qui se retrouve perturbée. C'est là un enjeu important de la prise en charge des patients à onset tardif qui ont beaucoup à perdre lors de la survenue de la maladie : il faudra penser à payer le loyer, entretenir le lieu de vie, régler les factures, faire des courses etc. toutes ces choses quotidiennes qui nous semblent évidentes lorsque tout va bien, mais qui peuvent devenir secondaires chez quelqu'un qui traverse une crise psychotique.

Le fait qu'une partie de ces patients aient un passé forensique pourrait être le signe d'un passé difficile, perturbé avec des traumatismes divers, de la précarité, de la migration etc. Les patients du groupe onset tardif ont tendance à avoir plus souvent un passé avec des actes délictueux. On peut se poser la question d'un lien avec l'histoire de traumatisme ainsi que la migration dans l'adversité : ces situations qui sont souvent compliquées peuvent mettre les gens dans la précarité et ainsi les pousser à commettre des actes délictueux... Mais ceci reste une hypothèse, nous n'avons pas assez d'éléments pour l'affirmer et il faudrait mener une autre étude sur ce sujet afin de pouvoir confirmer ces hypothèses. Toutefois il est important de relever la significativité de ces différentes caractéristiques dans le groupe à onset tardif (passé forensique, migration dans l'adversité, histoire de traumatisme) et de les rechercher activement lors de l'anamnèse. En effet si l'on reprend le modèle vulnérabilité-stress(25)(26) précédemment cité, on se rend compte que chez les sujets développant une psychose de manière tardive, la vulnérabilité est moins importante que pour les patients à onset précoce. Ceci suggère donc que l'émergence de la psychose chez les patients de ce groupe à onset tardif serait le résultat d'une exposition à des facteurs de stress ou traumatisants plus importants que pour le groupe à onset précoce.

Actuellement en Suisse la population de migrants ne cesse d'augmenter et nous nous retrouvons donc de plus en plus confrontés à ce type de population lors de nos prises en charges. La migration dans l'adversité peut parfois, selon notre hypothèse, être concordante à une histoire de traumatisme ou à un passé forensique. En effet, les conditions d'hébergement difficiles et leur fragilité inhérente à leur parcours difficile peut probablement péjorer le fonctionnement de ces personnes et tous ces éléments peuvent être des facteurs « stress » importants. Il est donc nécessaire d'y penser et ce particulièrement lors de la prise en charge d'un patient qui développe une psychose

tardivement. Attention ! Notre vigilance à ce sujet doit d'ailleurs rester valable pour tous les patients à onset tardif. En effet nos patients ne sont pas tous des migrants et une histoire de traumatisme ou un passé forensique peuvent être présents dans d'autres contextes.

Il est intéressant de constater qu'il y a moins d'abus d'alcool dans le groupe onset tardif. Ceci est compatible avec le meilleur fonctionnement prémorbide des patients de ce groupe : globalement ils ont une meilleure adaptation dans leur vie quotidienne, une meilleure insertion sociale pré-morbide.

Un des points essentiels de ce travail est la mise en évidence de la difficulté des patients avec un onset tardif à avoir une rémission fonctionnelle complète. En effet une faible quantité de nos patients l'ont atteinte. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que ce groupe a un meilleur ajustement pré-morbide ; ils partent donc d'un niveau de vie plus haut, d'un meilleur fonctionnement (ils ont un travail, un logement, une famille, des amis...). Il devient alors très difficile de revenir à leur niveau de vie pré-morbide. En effet l'enjeu est très grand pour ces patients qui ont énormément « à perdre ». Malheureusement l'on constate que la plupart n'arrivent pas à garder cela et qu'ils ne reviennent pas vers l'emploi en fin de traitement. Ceci est un réel challenge dont il faut avoir conscience dès le début de la prise en charge afin d'essayer de trouver des moyens pour réinsérer les patients dans le milieu professionnel au plus vite et au mieux possible. Jusqu'à présent, le programme TIPP ne parvient pas à réinsérer professionnellement une partie importante des patients. En effet la rémission fonctionnelle est significativement moins bonne dans le groupe qui développe une psychose de manière tardive. Il est donc nécessaire que nous fournissions un effort particulier sur ce plan afin d'aider les patients avec un onset tardif à pouvoir reprendre leur vie après le premier épisode psychotique.

Ce travail comporte certaines limitations : vu que nous avons créé 3 sous-groupes avec l'échantillon de 256 patients, les effectifs comparés se retrouvent être plus réduits ce qui abaisse la puissance statistique (et contribue à moins faire ressortir d'éléments significatifs car seules les grosses différences sont mises en avant). Par contre, le côté positif de cette limitation est que les données qui sont ressorties significatives ont de grandes chances d'avoir une vraie signification clinique.

Notre étude comporte toutefois certaines forces : nous nous basons sur des données issues d'un suivi prospectif sur une durée de 3 ans, ce qui est assez long et peu courant dans la littérature internationale. La récolte s'est faite sur des questionnaires standardisés qui permettent une récolte de donnée protocolaire et fournit un outil de travail consistant pour la recherche. Ce travail nous permet de voir s'il y a eu une évolution pour les patients suivis dans ce programme TIPP et si oui dans quelle direction. Il est également très intéressant pour nous de pouvoir évaluer l'efficacité du programme TIPP une dizaine d'année après son lancement et de mettre en évidence les points à améliorer afin de devenir encore plus compétent et ainsi encore mieux individualiser la prise en charge des futurs patients.

Conclusion :

Pour conclure ce travail nous pouvons dire que l'âge de début de la maladie a effectivement un impact sur la présentation et l'évolution des troubles psychotiques, on peut donc dire que l'âge au moment de l'apparition de la maladie est un marqueur important pour adapter notre prise en charge. En effet nos 3 sous-groupes ont des caractéristiques de présentation et d'évolution significativement différentes.

Dans les futures prises en charge des patients avec une psychose à onset tardif, il sera absolument indispensable d'être attentif au besoin de retrouver le niveau de fonctionnement pré-morbide de ces patients. Il est nécessaire de travailler de manière multidisciplinaire dès le début de la prise en charge pour aider ces personnes à retrouver leur emploi et à se réinsérer socialement. Pour ce groupe il faudra également porter une attention particulière à la notion d'histoire de traumatisme et de migration dans l'adversité. Il faudra également rechercher activement la notion de passé forensique. En effet ces composantes différencient de manière significative les patients à onset tardif des patients à onset précoce. Ces différents types de « stress » (qui pourraient être des événements « second-hit » qui ont mené à une décompensation psychotique) ne doivent pas être négligés dans la prise en charge. Il faut les rechercher activement afin de pouvoir travailler dessus le cas échéant et permettre à ces patients d'apprendre à gérer ces difficultés. Concernant les patients avec un onset plus précoce, il pourrait être intéressant de développer encore le côté prévention en rendant attentif tant les professionnels comme les pédiatres, les professeurs, les infirmières scolaires etc. que les parents à l'existence de la psychose précoce et aux signes avant-coureurs. En effet, si les gens sont informés ils pourront participer activement à la réduction de la DUP.

Références

1. Kessler RC, Amminger GP, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Lee S, Ustun TB. Age of onset of mental disorders: A review of recent literature. *Curr Opin Psychiatry*. juill 2007;20(4):359-64.
2. Mebdouhi N, Golay P, Conus P. Premier épisode psychotique : l'âge en question. *Santé Mentale*. 2016;76-81.
3. Díaz-Caneja CM, Pina-Camacho L, Rodríguez-Quiroga A, Fraguas D, Parellada M, Arango C. Predictors of outcome in early-onset psychosis: a systematic review. *Npj Schizophr* [Internet]. déc 2015
4. Schimmelmann BG, Huber CG, Lambert M, Cotton S, McGorry PD, Conus P. Impact of duration of untreated psychosis on pre-treatment, baseline, and outcome characteristics in an epidemiological first-episode psychosis cohort. *J Psychiatr Res*. 1 oct 2008;42(12):982-90.
5. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in Cohorts of First-Episode Patients: A Systematic Review. *Arch Gen Psychiatry*. sep 2005;62(9):975-983
6. Ballageer T, Malla A, Manchanda R, Takhar J, Haricharan R. Is Adolescent-Onset First-Episode Psychosis Different From Adult Onset? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1 août 2005;44(8):782-9.
7. Pencer A, Addington J, Addington D. Outcome of a first episode of psychosis in adolescence: a 2-year follow-up. *Psychiatry Res*. 30 janv 2005;133(1):35-43.
8. Schimmelmann BG, Conus P, Cotton S, McGorry PD, Lambert M. Pre-treatment, baseline, and outcome differences between early-onset and adult-onset psychosis in an epidemiological cohort of 636 first-episode patients. *Schizophr Res*. 1 sept 2007;95(1):1-8.
9. Comparison of patients with early-, typical-, and late-onset affective psychosis. *Am J Psychiatry*. sept 1997;154(9):1299-301.
10. Häfner H, an der Heiden W. Epidemiology of Schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 1 mars 1997;42(2):139-51.
11. Selvendra A, Baetens D, Trauer T, Petrakis M, Castle D. First episode psychosis in an adult area mental health service—a closer look at early and late-onset first episode psychosis. *Australas Psychiatry*. 1 juin 2014;22(3):235-41.
12. Greenfield P, Joshi S, Christian S, Lekkos P, Gregorowicz A, Fisher HL, et al. First episode psychosis in the over 35 s: is there a role for early intervention? *Early Interv Psychiatry*. 1 juin 2018;12(3):348-54.
13. Castle DJ, Murray RM. The Epidemiology of Late-onset Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1 janv 1993;19(4):691-700.
14. Bonsack C, Pfister T, Conus P. Insertion dans les soins après une première hospitalisation dans un secteur pour psychose. *Enceph-Rev Psychiatr Clin Biol Ther - Enceph*. 1 oct 2006;32:679-85.
15. Baumann PS, Crespi S, Marion-Veyron R, Solida A, Thonney J, Favrod J, et al. Treatment and Early Intervention in Psychosis Program (TIPP-Lausanne): implementation of an early intervention programme for psychosis in Switzerland. *Early Interv Psychiatry*. 1 août 2013;7(3):322-8.
16. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell'Olio M, et al. Mapping the onset of psychosis : the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005;(39):964-71.
17. Allen DN, Strauss GP, Barchard KA, Vertinski M, Carpenter WT, Buchanan RW.

Differences in developmental changes in academic and social premorbid adjustment between males and females with schizophrenia. *Schizophr Res.* mai 2013;146(1-3):132-7.

18. Hollis C. Developmental precursors of child- and adolescent-onset schizophrenia and affective psychoses: diagnostic specificity and continuity with symptom dimensions. *Br J Psychiatry.* janv 2003;182(01):37-44.

19. Biswas P, Malhotra S, Malhotra A, Gupta N. Comparative study of neurological soft signs in schizophrenia with onset in childhood, adolescence and adulthood. *Acta Psychiatr Scand.* 1 avr 2007;115(4):295-303.

20. White T, Ho B-C, Ward J, O’Leary D, Andreasen NC. Neuropsychological Performance in First-Episode Adolescents with Schizophrenia: A Comparison with First-Episode Adults and Adolescent Control Subjects. *Biol Psychiatry.* sept 2006;60(5):463-71.

21. Chen L, Selvendra A, Stewart A, Castle D. Risk factors in early and late onset schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry.* jan 2018;80:155-162.

22. Welham J, Isohanni M, Jones P, McGrath J. The Antecedents of Schizophrenia: A Review of Birth Cohort Studies. *Schizophr Bull.* 30 mars 2009;35(3):603-23.

23. Bayer TA, Falkai P, Maier W. Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: the basis of the “Two hit hypothesis”. *J Psychiatr Res.* nov 1999;33(6):543-8.

24. Nuechterlein KH, Dawson ME. A Heuristic Vulnerability/Stress Model of Schizophrenic Episodes. *Schizophr Bull.* 1 janv 1984;10(2):300-12.

25. Schimmelmann BG, Conus P, Cotton SM, Kupferschmid S, Karow A, Schultze-Lutter F, et al. Cannabis use disorder and age at onset of psychosis — A study in first-episode patients. *Schizophr Res.* 1 juin 2011;129(1):52-6.

26. McGrath J, Welham J, Scott J, Varghese D, Degenhardt L, Hayatbakhsh MR, et al. Association Between Cannabis Use and Psychosis-Related Outcomes Using Sibling Pair Analysis in a Cohort of Young Adults. *Arch Gen Psychiatry.* 1 mai 2010;67(5):440-7.

27. Seeman MV. Women and Psychosis. *Womens Health.* mars 2012;8(2):215-24.